

·争 鸣·

新药时代自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤一线治疗中的地位

金媛媛，庄俊玲

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院血液内科，北京 100730

通信作者：庄俊玲 电话：010-69155027，E-mail：zhuangjunling@pumch.cn

【摘要】多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）患者的总生存期（overall survival，OS）在过去20年间从3年延长至8~10年，这得益于蛋白酶体抑制剂和免疫调节药物等的广泛应用。即使在新药时代，自体造血干细胞移植（autologous stem cell transplantation，ASCT）仍可显著提高移植后反应率，增加微小残留病变阴性率，延长无进展生存期。ASCT对OS的影响在不同研究中结果并不一致，这主要与进展后采用不同治疗方案有关。随着更多新药的出现，ASCT后复发患者会有更多选择。故新药时代，ASCT仍是MM患者诱导治疗后的一线巩固方案。

【关键词】自体造血干细胞移植；蛋白酶体抑制剂；免疫调节药物；生存期
【中图分类号】R457.7；R733.3 【文献标志码】A

Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Medicines

JIN Yuan-yuan, ZHUANG Jun-ling

Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHUANG Jun-ling Tel: 010-69155027, E-mail: zhuangjunling@pumch.cn

【Abstract】The overall survival (os) in patients with multiple myeloma (MM) has been prolonged from 3 years to 8-10 years during the past 20 years, which benefits from the broad use of novel agents including proteasome inhibitors and immune modulatory drugs. Even in the era of novel medicines, high-dose melphalan followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) is the standard treatment for transplant candidates of newly diagnosed MM. ASCT significantly further improves the post-transplant response rate and the proportion of negative minimal residual disease, as well as leading to better progression-free survival. Nevertheless, the effect of ASCT on OS was not consistent among different clinical trials, which was probably related to different strategies after relapse. As other novel methods including monoclonal antibodies and immune therapies are being developed, more alternatives will be considered. Therefore, ASCT is still the front-line consolidation regimen for transplant candidates with MM.

【Key words】autologous stem cell transplantation; proteasome inhibitors; immune modulatory drugs; survival

多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）是一种B淋巴细胞的恶性浆细胞病。近20年来，蛋白酶体抑制剂（proteasome inhibitors，PIs）、免疫调节药物（immunomodulatory drugs，IMiDs）、单克隆抗体及细胞免

基金项目：中国医学科学院创新工程项目（CAMS-2016-I2M-3-025）

疫治疗等新药的研发和应用，使患者的生存期有了显著提高，总生存期（overall survival，OS）从3年延长至8~10年[1]。同时灵敏的疗效评估手段，包括游离轻链和微小残留病变（minimal residual disease，MRD）检测，增强了对MM深度缓解和长期生存关系的认识，从而取得最大程度缓解和持续治疗。

自体造血干细胞移植（autologous stem cell transplantation，ASCT）自20世纪80年代起应用于MM治疗[2]，90年代后逐渐成为MM诱导化疗后的一线巩固治疗[3-5]。与传统化疗相比，移植后疗效进一步提高，无进展生存期（progression-free survival，PFS）延长，在某些研究中ASCT组患者OS也可获益。但ASCT后OS一般不超过3年，绝大部分患者出现疾病复发，年龄较大或高危患者ASCT后OS更低[6-7]。

2010年后RVD方案（硼替佐米+来那度胺+地塞米松）成为一线治疗方案[8]。近年来，新药治疗MM疗效显著，ASCT进行巩固治疗的价值成为血液学专家一直探讨的问题。而笔者认为，即使在新药时代，ASCT用于治疗MM依然具有不可替代的价值。

1 自体造血干细胞移植进一步提高完全缓解率

1.1 传统药物时代

在传统药物时代，即20世纪90年代，MM治疗的诱导化疗方案主要包括VAD方案（长春新碱+阿霉素+地塞米松）、MPT方案（马法兰+泼尼松+沙利度胺）等。Koreth等[9]进行了9项随机对照研究（randomized controlled trial，RCT），研究对象包括传统化疗和接受一次ASCT的患者共2411例。预处理方案以马法兰200 mg/m^2（Mel 200）或Mel 140+全身照射8~12 Gy为主。ASCT后均采用干扰素维持治疗。比较ASCT与标准剂量化疗（standard dose therapy，SDT）对生存期的影响。Meta分析显示，其中3项研究ASCT和SDT组完全缓解率（complete remission rate，CRR）无差异，分别为6%比4%，11%比11%，16%比17%；其他6项研究ASCT组的CRR显著高于SDT组（19~44%比5~13%，$P<0.05$）。可见非新药治疗时期，ASCT可提高疗效，但一线治疗CRR仍很低，很少超过10%[9]。

1.2 新药时代诱导方案中包含一种新药

新药时代，PIs和/或IMiDs等的应用，使得MM患者CRR显著提高，ASCT巩固治疗后CRR进一步提高。Sonneveld等[10-14]分析了欧洲4项RCT临床研究，该研究纳入1572例新诊断的MM患者，按照是否使用硼替佐米诱导治疗，分为硼替佐米组（787例）和对照组（785例）。Meta分析结果显示，硼替佐米组移植前CRR+接近CRR（near CRR，nCRR）为23%，移植后为38%，对照组移植前CRR+nCRR为8%，移植后为24%，两组移植前后CRR+nCRR具有显著差异（P均<0.05），该结果说明与传统药物诱导化疗相比，新药确实提高了CRR，而ASCT巩固治疗能进一步提高CRR。但这项研究的局限在于未将ASCT与单纯化疗患者进行对比[10]。

Palumbo等[15]的研究则比较了ASCT巩固与单纯化疗巩固的差异。MM患者接受LD方案（来那度胺+地塞米松）诱导后分为MPR方案（马法兰+泼尼松+来那度胺）巩固组和ASCT巩固组，之后再次随机分为来那度胺维持组和非维持组。结果显示，ASCT巩固组CRR和维持后CRR分别为15.7%和35.7%，MPR巩固组则分别为20%和33.8%，两组CRR无显著差异，但ASCT组OS优势明显。

1.3 新药时代诱导方案中包含两种新药

2010年哈佛医学研究团队在*Blood*发表了关于两种新药RVD方案联合诱导MM并比较ASCT与化疗巩固差异的研究[16]。这项1/2期的剂量限制毒性研究确定了硼替佐米（1.3 mg/m^2，4次/周期）和来那度胺（25 mg×1次/d，连续14 d）给药方案的安全性。66例患者完成4个疗程RVD后，CRR+nCRR仅为6%（与低剂量组设立有关），总缓解率（overall response rate，ORR）为75%。移植后CRR+nCRR升高至21%，ORR为100%；而未接受ASCT继续RVD至8个疗程患者的CRR+nCRR为23%，ORR为96%，疗效与ASCT无明显差异。2期试验中患者完成RVD 8个疗程后CRR+nCRR高达57%。因此，RVD诱导+化疗巩固治疗可否取代ASCT巩固治疗呢？Attal等[17]比较8个疗程RVD诱导+来那度胺维持与3次RVD诱导+ASCT+2次RVD巩固+来那度胺维持的差异，结果发现ASCT组CRR高达59%，单纯RVD组为48%（$P=0.02$），说明ASCT能够提高CRR，且ASCT组的MRD阴性率高于对照组（79%比65%，$P<0.001$），故ASCT巩固治疗不可取代。

由此可见，新药联合诱导，ASCT仍能进一步提高CRR。这可能与马法兰具有不同抗浆细胞机制有关。深度缓解，尤其MRD阴性可转化为PFS甚至OS延长。

2 自体造血干细胞移植延长生存期

传统药物时代，ASCT 巩固治疗可使 PFS 获益。9 项 RCT 研究[9]，共 2411 例 MM 患者的 Meta 分析结果显示，其中 5 项研究 ASCT 组 PFS 获益，风险比（hazard ratio，*HR*）为 0.75（95% CI：0.59～0.96，*P*=0.02）。去除 2 项包含二次移植或非标准 RCT 研究后，ASCT 组 PFS 同样显著延长。除此之外，3 项研究显示 ASCT 组 OS 显著延长。去除非标准或任何一项研究后 ASCT 和标准传统治疗组 OS 无显著差异。

新药时代，ASCT 巩固治疗 PFS 仍获益。Palumbo 等[15]设计 LD 方案诱导后分别接受 ASCT 或 MPR 巩固±来那度胺维持的方案，结果发现两组疗效无显著差异，但 ASCT 组 PFS 显著延长（43.0 个月比 22.4 个月，*P*<0.001；*HR*=0.44，95% CI：0.32～0.61），4 年 OS 也具有统计学差异（81.6% 比 65.3%，*P*=0.02；*HR*=0.55，95% CI：0.32～0.93）。这一研究说明新药诱导+ASCT 巩固，患者 PFS、OS 均获益。

Attal 等[17]的研究亦涉及 ASCT 巩固治疗对患者生存期的影响，结果显示，ASCT 组 PFS 为 50 个月，单纯 RVD 组为 36 个月（*HR*= 0.65，95% CI：0.53～0.80，*P*<0.001）。两组 4 年 OS 无明显差异，这可能与单纯 RVD 组患者复发后接受了挽救性移植有关。ASCT 组 MRD 阴性率较高，MRD 阴性的患者 OS 显著延长。目前对新药与传统药物疗效比较的研究较多，ASCT 仍作为一线巩固治疗，但比较 ASCT 巩固和非移植的研究寥寥无几，需进一步对 ASCT 巩固疗效进行评估。

3 自体造血干细胞移植后维持治疗对生存期的贡献

维持治疗能够增强 ASCT 带来的 PFS 获益。21 世纪初，沙利度胺逐渐取代干扰素和激素作为 MM 维持治疗的首选方案。IFM99-02[18]、Spencer[19]、TT2[20-21]、HOVON 50[22]和 MRC IX[23]5 项大样本 RCT 研究均显示 ASCT 后用沙利度胺维持治疗显著延长患者 PFS 或无病生存期（event-free survival，EFS），其中前两项显示沙利度胺同时对 OS 获益。Spencer 等[19]研究显示复发后维持组和非维持组 OS 无显著差异（复发后 12 个月 OS 分别为 79%和 77%，*P*=0.237），而 HOVON 50 研究结果显示复发后维持组患者 OS 显著缩短（复发后中位 OS 分别为 20 个月和 31 个月，*P*=0.009）。

来那度胺是新一代 IMiDs 药物，具有更好的肿瘤杀伤和免疫调节作用。欧洲 IFM 研究[24]和美国一项研究[25]显示 ASCT 后分别予来那度胺（10～15 mg/d，服用 3 周，停药 1 周）和安慰剂维持，两组均显著改善 PFS，其中 IFM 研究两组 3 年 PFS 分别为 59%和 35%（*P*<0.001）[24]，美国则分别为 66% 和 39%（*P*<0.001）[25]。来那度胺组和安慰剂组在 IFM 研究中 3 年 OS 无明显差异，分别为 80%和 84%（*HR*=1.25，*P*=0.29）；在美国研究中，来那度胺则延长了 OS，其 3 年 OS 分别为 88%和 80%（*HR*=0.62，*P*=0.03）。

来那度胺维持治疗提高 MM 治疗的价值在很多研究中已得到证实。Palumbo 等[15]在 LD 诱导方案后随机行 ASCT 或 MPR 巩固治疗，之后再次随机用来那度胺或安慰剂维持。研究结果显示不管用何种巩固方案，接受来那度胺维持组的患者比安慰剂组的 PFS 显著延长，分别为 41.9 个月和 21.6 个月（*HR*=0.47，*P*<0.001），但 3 年 OS 在维持组与非维持组并无差别（88.0%比 79.2%，*HR*=0.64，*P*=0.14），这可能与复发后非维持组患者接受了挽救性 ASCT 或其他治疗有关。

ASCT 在 MM 治疗中是否还具有价值是临床专家一直探讨的问题。MM 患者在复发后进行挽救性移植，其 OS 无显著延长，同时移植相关并发症明显增多[26-27]。一些报道也显示远期并发症中第二肿瘤发生率升高，但这主要与大剂量马法兰应用有关。尽管患者在 ASCT 后相关不良事件发生率更高，但总体耐受性良好。

MM 是一种惰性肿瘤，由于复发后选择的治疗方案、移植前缓解深度和移植后维持治疗方案的不同，使得 ASCT 不一定对 OS 具有显著影响，但 ASCT 依然能够提高移植后反应率，推迟疾病复发。目前 ASCT 仍是诱导治疗后的一线巩固治疗方案。随着各种新药不断研发和应用，移植后的选择会越来越多。期待更多的 MM 患者达到持续缓解并最终得到治愈。

参 考 文 献

[1] Anderson KC. Progress and paradigms in multiple myeloma [J]. Clin Cancer Res，2016，22：5419-5427.
[2] McElwain TJ，Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma [J]. Lancet，1983，2：822-824.

[3] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome [J]. N Engl J Med, 1996, 335: 91-97.
[4] Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. Medical research council adult leukaemia working party. High-dose chemo-therapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2003, 348: 1875-1883.
[5] Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation [J]. Blood, 2011, 118: 529-534.
[6] Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2003, 349: 2495-2502.
[7] Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA [J]. Blood, 2005, 106: 3755-3759.
[8] Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome [J]. J Clin Oncol, 2014, 32: 2712-2717.
[9] Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Biol Blood Marrow Transplan, 2007, 13: 183-196.
[10] Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials [J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 3279-3287.
[11] Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 4621-4629.
[12] Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial [J]. J Clin Oncol, 2012, 30: 2946-2955.
[13] Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study [J]. Blood, 2012, 120: 1589-1596.
[14] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study [J]. Lancet, 2010, 376: 2075-2085.
[15] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2014, 371: 895-905.
[16] Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. Blood, 2010, 116: 679-686.
[17] Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with transplantation for myeloma [J]. N Engl J Med, 2017, 376: 1311-1320.
[18] Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma [J]. Blood, 2006, 108: 3289-3294.
[19] Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure [J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 1788-1793.
[20] Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2006, 354: 1021-1030.
[21] Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities [J]. Blood, 2008, 112: 3115-3121.
[22] Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma [J]. Blood, 2010, 115: 1113-1120.
[23] Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis [J]. Blood, 2012, 119: 7-15.
[24] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide

maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2012, 366: 1782-1791.
[25] McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2012, 366: 1770-1781.
[26] Michaelis LC, Saad A, Zhong X, et al. Salvage second hematopoietic cell transplantation in myeloma [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19: 760-766.
[27] Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. Cancer, 2012, 118: 1585-1592.

(收稿日期:2017-07-13)